

05.07.2003



REC'D 21 JUL 2003

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 23 254.7

Anmeldetag: 24. Mai 2002

Anmelder/Inhaber: Carl-Fr. Coester, Unna/DE

Bezeichnung: Verwendung von Triazolinonderivaten

IPC: A 61 K 31/496

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 22. Mai 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Hiebinger

Best Available Copy

Dipl.-Chem. E.L. FRITZ
Dr. Dipl.-Phys. R. BASFELD
Dipl.-Ing. J. GRAEFE
Patentanwälte
M. HOFFMANN
B. HEIN
Rechtsanwälte
Ostentor 9
59757 Arnsberg

PT 02/140
14.05.2002/LO

Herrn
Carl-Fr. Coester
Hibbingser Weg 67

59427 Unna

=====
"Verwendung von Triazolinonderivaten"
=====

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Triazolinonderivaten zur Behandlung von Morbus Parkinson.

Bei der Parkinson'schen Krankheit kommt es zum Abbau von Nervenzellen im Gehirn, die für die Produktion des sogenannten Dopamins benötigt werden. Dopamin gehört zu den Botenstoffen im Gehirn, die den Informationsaustausch zwischen benachbarten Nervenzellen ermöglichen. Durch den Rückgang von Dopamin beim Parkinson Patienten überwiegen andere Botenstoffe, das heißt das Gleichgewichtsverhältnis der Botenstoffe ist gestört. Im Laufe der chronischen Erkrankung kommt es zu einem massiven Ungleichgewicht der Botenstoffkonzentrationen. Zu den Symptomen bei der Parkinson'schen Krankheit gehören insbesondere Koordinationsschwierigkeiten und Störungen der Beweglichkeit.

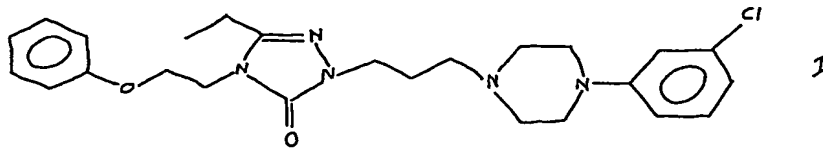
In den meisten Fällen beginnt die Krankheit erst im fortgeschrittenen Lebensalter, insbesondere etwa zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. In selteneren Fällen setzt der Krankheitsbeginn aber auch wesentlich früher ein, unter Umständen schon vor dem 30. Lebensjahr. Nach Schätzungen leiden weltweit mehr als eine Million Patienten an der Parkinson'schen Krankheit. Problematisch ist, dass oft die Krankheit im frühen Stadium nicht erkannt wird. Daher werden viele Patienten zunächst nicht behandelt.

Eine der gängigen Behandlungsmethoden besteht darin, dass man den fehlenden Botenstoff Dopamin durch Zugabe entsprechender Arzneimittel ersetzt. Problematisch ist dabei, dass bei längerer Einnahme von L-Dopa dessen Wirksamkeit nachlässt, so dass die Dosierung erhöht werden muss. Hohe L-Dopa Dosierungen führen jedoch zu einer Reihe von Nebenwirkungen und bei längerer Einnahme zu unerwünschten Spätfolgen. Dies ist insbesondere bei denjenigen Patienten problematisch, bei denen die Krankheit bereits

in vergleichsweise niedrigem Lebensalter ausbricht. Ein hoher Prozentsatz der mit L-Dopa behandelten Patienten zeigt bereits nach einigen Jahren motorische Störungen. Aus diesen Gründen ist man in letzter Zeit verstärkt dazu übergegangen, insbesondere zu Beginn der Therapie sogenannte Dopaminagonisten einzusetzen, die dann teilweise im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung mit L-Dopa kombiniert werden.

Aus dem Stand der Technik ist Nefazodon, ein Phenoxyethyl-triazolinon-phenylpiperazin, als Antidepressivum bekannt geworden. Es wird angenommen, dass die antidepressive Wirkung von Nefazodon mit der Verstärkung der Serotonergenaktivität im zentralen Nervensystem zusammenhängt. Als Wirkstoff wird in den entsprechenden Arzneimitteln in der Regel das Nefazodonhydrochlorid verwendet. Dieses Mittel wird ausschließlich gegen depressive Erkrankungen eingesetzt. Vom Hersteller werden in der Gebrauchsinformation einige Nebenwirkungen angegeben, wobei als häufigere Nebenwirkungen betreffend das Nervensystem unter anderem angegeben wird, dass Störungen der Koordination von Bewegungsabläufen (Ataxie) und Verlangsamung von Bewegungsabläufen auftritt. Hieraus schließt der Fachmann, dass Nefazodon zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit, bei der ja unter anderem die vorgenannten Symptome auftreten, kontraindiziert ist. Der Fachmann hatte somit keine Veranlassung, die Wirksamkeit von Nefazodon bei der Behandlung von Morbus Parkinson zu prüfen. Über entsprechende Untersuchungen in dieser Richtung ist dem Anmelder folglich nichts bekannt.

Die exakte Formel für Nefazodon ist beispielsweise in der DE 34 43 820 C2 wiedergegeben und entspricht der nachfolgend angegebenen Strukturformel I



Die genaue Bezeichnung nach der chemischen Nomenklatur lautet 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on. In der vorgenannten Druckschrift wird Nefazodon als antidepressiv wirksames Mittel bezeichnet. Weitere Indikationen werden nicht angegeben.

Aufgrund der oben genannten Tatsache, dass der Dopaminverbrauch bei Parkinson Patienten nach längerer Behandlungszeit zunimmt, verbunden mit der Zunahme unerwünschter Nebenwirkungen und dem Auftreten von Langzeitschädigungen und angesichts der weiten Verbreitung der Krankheit, deren Häufigkeit zudem zuzunehmen scheint, besteht ein großes volkswirtschaftliches Bedürfnis daran, Medikamente zu finden, die eine Therapie ermöglichen, bei der die zu verabreichenden L-Dopamin-Dosen gesenkt werden können. Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht folglich darin, ein Mittel zur Verfügung zu stellen, welches den Dopaminverbrauch beim Parkinson-Patienten senkt, eine gute Wirksamkeit zur Behandlung der Krankheitssymptome aufweist und dabei möglichst geringe bzw. nur unbedeutende Nebenwirkungen zeigt.

Die Lösung dieser Aufgabe liefert die erfindungsgemäße Verwendung mit den Merkmalen des Hauptanspruchs. Erfindungsgemäß ist vorgesehen, ein Phenylpiperazin-Derivat zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit zu verwenden. Besonders geeignet ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Triazolinin-phenylpiperazin bzw. ein Derivat davon. Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Phenoxyethyl-triazolinon-phenylpiperazinen (Nefazodon) oder einem

Phenoxyethyl-triazolinon-phenylpiperazinen (Nefazodon) oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, beispielsweise Nefazodonhydrochlorid.

5 Es hat sich bei Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden
Erfindung gezeigt, dass die Einnahme der vorgenannten
erfindungsgemäßen Substanzen bei Parkinson-Patienten
überraschenderweise zu einer erheblichen Senkung des Dopamin-
Verbrauchs führt. In Patientenversuchen konnte gezeigt werden, dass
0 Parkinson-Patienten, die regelmäßig L-Dopamin einnehmen, bei
gleichzeitiger Einnahme von Nefazodon ihren Dopaminverbrauch
gegenüber früher ganz wesentlich reduzieren können. Die bei
zusätzlicher Einnahme von Nefazodon erforderliche Dopamin-Dosis
kann in vielen Fällen auf beispielsweise die Hälfte oder sogar ein
5 Drittel der bisher bei alleiniger Behandlung mit Dopamin
erforderlichen Dosis gesenkt werden. Dabei wird erfindungsgemäß
nicht nur die Tagesdosis des Dopamins gesenkt, sondern
erstaunlicherweise bewirkt die Nefazodon-Einnahme auch eine
bessere zeitliche Verteilung des eingenommenen Dopamins im Körper
0 des Patienten. Dopamin hat gewöhnlich eine relativ kurze
Halbwertszeit im menschlichen Körper, so dass seine Wirkung nicht
sehr lange anhält. Bei der reinen Dopamintherapie muss der
Parkinson-Patient das Dopamin daher relativ häufig über den Tag
verteilt einnehmen, beispielsweise im Abstand von zwei bis
5 zweieinhalb Stunden. Da die Wirkung des Dopamins zudem durch die
gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln beeinträchtigt wird, wird
empfohlen eine zeitlang nach dessen Einnahme keine Nahrungsmittel
zu sich zu nehmen. Dies führt zu einer wesentlichen Beeinträchtigung
der Lebensqualität bei Parkinson-Patienten, insbesondere wenn die
1 Krankheit bereits im fortgeschrittenen Stadium vorliegt und daher
hohe Dosierungen des Dopamins und die relativ häufige Einnahme in
kurzen zeitlichen Abständen erforderlich ist. Die erfindungsgemäße

Verwendung insbesondere von Nefazodon bzw. dessen Derivaten führt dagegen in vorteilhafter Weise bei Patienten, die gleichzeitig Dopamin einnehmen zu einer zeitlich verteilten Wirkung des Dopamins. Offenbar entsteht aus bislang nicht bekannter Ursache eine Depot-Wirkung, bei der das Dopamin im Körper des Patienten aufgrund der Einnahme des Nefazodons langsamer freigesetzt wird. Dadurch kann die Dopamineinnahme nicht nur in geringeren Dosen sondern auch in größeren zeitlichen Abständen erfolgen.

Weiterhin wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäße Verwendung von insbesondere Nefazodon und dessen Derivaten zu einer Senkung von Nebenwirkungen bei herkömmlichen Parkinson-Medikamenten führt, die Dopamin enthalten. Beispielsweise wird eine unangenehme Nebenwirkung des Dopamins, nämlich das Auftreten einer unkontrollierten Motorik beim Patienten, durch das Nefazodon positiv beeinflusst.

Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Verwendung von Nefazodon liegt darin, dass dieses einfach oral, insbesondere in Tablettenform verabreicht werden kann, im Gegensatz zu anderen in letzter Zeit bekannt gewordenen Medikamenten gegen Parkinson, die gespritzt werden müssen und zum Teil nur vom Arzt gespritzt werden können, wenn die Spritze beispielsweise im Kopfbereich in unmittelbarer Nähe zur Hirnregion gesetzt werden muss.

Wenn der erfindungsgemäße Wirkstoff in Tablettenform verabreicht wird, enthält eine solche Tablette neben dem Wirkstoff selbst in der Regel übliche Hilfsstoffe. Beispielsweise kommen Hilfsstoffe in Betracht, wie sie für das im Handel befindliche Medikament „Nefadar ®“ verwendet werden, insbesondere sind dies mikrokristalline Zellulose, Povidon, Poly(O-carboxymethyl)stärke,

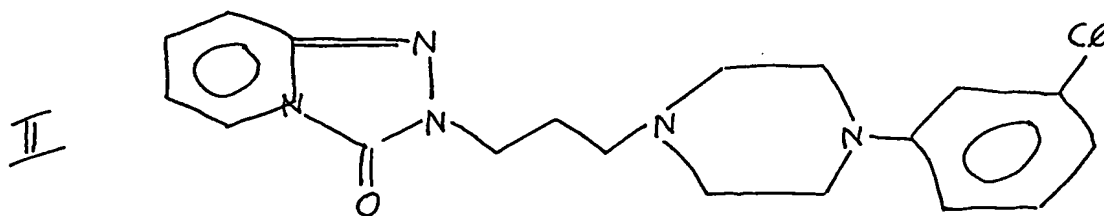
Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Eisenoxid oder dergleichen.

Weiterhin ist Nefazodon bzw. dessen übliche arzneimittelverträgliche Salze im allgemeinen gut verträglich und zeigt nur relativ wenig oder selten gravierende Nebenwirkungen.

Eine bevorzugte Dosierung im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegt bei der täglichen Einnahme von einigen 100 mg, wobei diese Einnahme vorzugsweise über den Tag verteilt in mehreren Dosen, vorzugsweise durch Einnahme von Tabletten erfolgt. Üblicherweise enthalten die Tabletten den Wirkstoff in einer Menge von 100 mg oder 200 mg. Eine bevorzugte Tagesdosierung liegt beispielsweise im Bereich von etwa 300 bis 600 mg täglich, so dass diese durch Einnahme zwei bis drei mal täglich in Einzeldosen von 100 mg bzw. 200 mg verabreicht werden kann. Beispielsweise kann man wenn eine Gesamtdosis von täglich 500 mg vorgesehen ist morgens 200 mg, mittags 200 mg und abends 100 mg einnehmen. Die erfindungsgemäße Verabreichung des Nefazodon-Präparats führte dazu, dass der Dopaminverbrauch des Patienten erheblich gesenkt werden konnte. Beispielsweise konnte bei einem Patienten, bei dem die Krankheit bereits in vorgeschrittenem Stadium vorlag, die vor der erfindungsgemäßen Behandlung mit Nefazodon erforderliche Tagesdosis von 900 mg bis 1000 mg Dopamin täglich auf eine tägliche Gesamtdosis von nur 300 bis 400 mg, das heißt auf etwa ein Drittel gesenkt werden. Die Einnahme des L-Dopamins konnte in wesentlich geringeren Einzeldosen und gleichzeitig mit höherem zeitlichen Abstand erfolgen, beispielsweise in drei Einzeldosen von ca. 125 mg, die beispielsweise drei mal täglich, das heißt morgens, mittags und abends eingenommen wurden. Dies hatte für den Patienten den wesentlichen Vorteil, dass wegen des größeren zeitlichen Abstands der Einnahme des L-Dopamins die Einnahme der

Mahlzeiten in einem gewöhnlichen Rhythmus wie bei einem gesunden Menschen ungestört erfolgen konnte.

Neben Nefazodon, kommt im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung als Wirkstoff insbesondere ein anderes Triazolon in Betracht, welches ebenfalls als Substituenten eine Phenylpiperazin-Gruppe enthält, die über eine Propyl-Gruppe mit einem Stickstoffatom des Triazolonrings verbunden ist. Es handelt sich um das 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin, welches unter dem Namen Trazodon bekannt geworden ist und in der US Patentschrift 4 338 317 als Antidepressivum beschrieben wird. Die Strukturformel II für Trazodon ist nachfolgend wiedergegeben



Die genaue Bezeichnung nach der chemischen Nomenklatur lautet 2-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propyl]-1,2,4-triazolo[4,3-a]pyridin-3(2-H)-on.

Es ist zu vermuten, dass die sowohl in Trazodon als auch in dem oben genannten Nefazodon enthaltene Triazolinon-Gruppe bzw. die in beiden Fällen mehrere Übereinstimmungen aufweisenden Substituenten, nämlich die Propylphenylpiperazinyl-Gruppe einerseits bzw. die Substituenten in der 4 und in der 5 Position des Triazolrings andererseits für die erfindungsgemäße Wirkung gegen die Parkinson'sche Krankheit verantwortlich sind. Der genaue Wirkmechanismus ist noch nicht erforscht.

Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben gezeigt, dass die zusätzliche Einnahme von Coffein, beispielsweise in Tablettenform die genannte positive Wirkung des Nefazodon unterstützt und zur einer weiteren Senkung des Dopaminverbrauchs beim Patienten führen kann. Hier wird beispielsweise die Einnahme einer Einzeldosis von etwa 50 mg bis etwa 0,2 g Coffein in Tablettenform empfohlen. Coffeintabletten mit dieser Wirkstoffdosis sind im Handel erhältlich. Weiterhin wurde festgestellt, dass auch die Einnahme von Acetylsalicylsäure die genannten positiven Wirkungen des Nefazodons unterstützen kann, so dass auch eine ergänzende Therapie mit Acetylsalicylsäure empfehlenswert sein kann. Es bietet sich beispielsweise die Einnahme von Acetylsalicylsäure in Tablettenform mit Einzeldosen von beispielsweise 500 mg pro Tablette an. Es sind auch Wirkstoffkombinationen von Coffein und Acetylsalicylsäure in einer Tablette möglich, wodurch sich der Vorteil ergibt, dass der Patient nur ein Medikament einnehmen muss.

Patentansprüche:

1. Verwendung eines Triazolinonderivats oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Behandlung von Morbus Parkinson.
2. Verwendung eines mindestens einen Phenylpiperazin-Substituenten, der ggf. über eine Alkyl-Gruppe mit dem Triazolring verbunden ist, enthaltenden Triazolinons, eines Derivates davon oder dessen pharmazeutisch verträgliches Salz zur Behandlung von Morbus Parkinson.
3. Verwendung von 2-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperaziny]propyl]-5-ethyl-4-(2-phenoxyethyl)-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-on (Nefazodon) oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Behandlung von Morbus Parkinson.
4. Verwendung nach Anspruch 3 bei Patienten, die gleichzeitig mit L-Dopamin therapiert werden.
5. Verwendung nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass dem Patienten eine Tagesdosis von insgesamt zwischen etwa 100 mg und etwa 800 mg, ggf. in mehreren Einzeldosen, verabreicht wird.
6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Patienten eine Tagesdosis von zwischen etwa 300 und etwa 600 mg verabreicht wird.
7. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Phenylpiperazinderivat,

insbesondere das Nefazodon bzw. dessen pharmazeutisch
verträgliches Salz in zwei bis drei Einzeldosen verabreicht wird.

5 8. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Phenylpiperazinderivat,
insbesondere das Nefazodon bzw. dessen pharmazeutisch
verträgliches Salz in einer oder mehreren Einzeldosen von
jeweils etwa 100 mg bis etwa 200 mg verabreicht wird.

10 9. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet, dass das Phenylpiperazinderivat,
insbesondere das Nefazodon oder sein pharmazeutisch
verträgliches Salz in Tablettenform bestimmt zur oralen
Einnahme verabreicht wird.

15 10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in
Verbindung mit der Einnahme eines Coffein und/oder
Acetylsalicylsäure enthaltenden Mittels im gleichen Zeitraum zur
Behandlung von Morbus Parkinson.

20

Zusammenfassung

Verwendung eines Triazolinonderivats oder eines pharmazeutisch verträglichen Salzes davon zur Behandlung von Morbus Parkinson.